



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

Trabajo de Fin de Grado de Medicina

**Virus de Papiloma Humano. Revisión de la evidencia.
Datos para España y Galicia**

AUTORA: Paz Cabrera, Blanca

TUTOR/A: Pérez Ríos, Mónica

COTUTOR/A 1: Acevedo Prado, Antonio

Departamento: Departamento de Preventiva y Salud Pública.

Curso académico: 2019-2020

Convocatoria: 20 de Febrero 2020

AGRADECIMIENTOS

Después de estos meses de prácticas, estudios y preparación del trabajo de fin de grado parece que ha llegado el momento de cerrar un periodo de nuestras vidas. Aunque el recorrido haya sido duro, quedan buenos momentos que recordar y sobre todo, agradecer, a las personas que han estado ahí para ayudarnos.

Gracias al Dr. Antonio Acevedo Prado por su colaboración en el trabajo, sin tu ayuda no habría sabido por dónde empezar; gracias por guiarme y facilitarme las bases para la realización de éste. Gracias también a la Dra. Mónica Pérez Ríos por su amabilidad, su disposición y su cooperación en este proyecto.

También me gustaría agradecerles a mi familia y amigos el apoyo que me han brindado estos meses de preparación.

Gracias a mi padre y a mi madre por ser constantes en este recorrido y apoyarme cada día. Gracias Rubén, por no permitirme abandonar nunca. Y gracias a todas esas personas que han estado ahí con una frase alentadora, con una explicación o con una simple sonrisa el día que lo he necesitado.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE | 5 |
| 1.1. Resumen | 5 |
| 1.2. Abstract | 6 |
| 1.3. Resumen | 7 |
| 2. ABREVIATURAS | 8 |
| 3. INTRODUCCIÓN | 9 |
| 4. MÉTODOS | 10 |
| 5. RESULTADOS | |
| 5.1. Virología y clasificación del VPH. | 11 |
| 5.2. Datos históricos de la infección por Virus del Papiloma Humano | 12 |
| 5.3. Epidemiología de la enfermedad : Prevalencia | 13 |
| 5.4. Etiopatogenia del cáncer de cérvix | 14 |
| 5.4.1. Cofactores implicados en la carcinogénesis viral | 15 |
| 5.4.2. Coevolución del VPH. Linajes del VPH 16 y 18 | 17 |
| 5.5. Manifestaciones clínicas | 18 |
| 5.6. Diagnóstico y estrategias de prevención primaria y secundaria | 19 |
| 5.6.1. Prevención primaria: Vacunación | 19 |
| 5.6.1.1. Vacunación VPH | 19 |
| 5.6.1.2. Recomendaciones de la AEP | 20 |
| 5.6.1.3. Pauta de vacunación en Galicia | 20 |
| 5.6.1.4. Vías de administración | 21 |
| 5.6.1.5. Inmunogenicidad, eficacia y seguridad | 21 |
| 5.6.1.6. Efectos adversos | 22 |
| 5.6.2. Prevención secundaria: Cribado | 23 |
| 5.6.2.1. Programas de cribado | 23 |
| 5.6.2.2. ¿Cuándo realizar estos programas? | 25 |
| 5.6.2.3. Situación del cribado en Galicia | 27 |
| 5.7. Tratamiento dirigido | 29 |
| 5.7.1. Tratamiento de condilomas acuminados | 29 |
| 5.7.2. Tratamiento del cáncer invasor | 30 |
| 6. DISCUSIÓN | 31 |
| 7. CONCLUSIONES | 33 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 34 |

1. RESUMEN

1.1. RESUMEN

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo y es causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cérvix. También está relacionado con aumento de riesgo de aparición de cánceres de cavidad orofaríngea, zona ano-rectal, vulva, vagina, pene y laringe. A nivel mundial los tipos oncológicos que son responsables de la mayoría de los casos de cáncer de cérvix son el VPH-16 y el VPH-18. Los tipos VPH-6 y VPH-11 son los que dan lugar a los condilomas acuminados, también llamadas verrugas genitales.

Además, en la persistencia de la infección del VPH se encuentran cofactores implicados en el desarrollo del cáncer de cérvix, entre los que destacan las conductas sexuales de riesgo, la infección por VIH, la multiparidad o el tabaquismo, entre otros. La prevención de la infección por el VPH ha ido evolucionando de forma favorable desde el conocimiento de su causa.

Aunque los programas de vacunación están en continuo desarrollo y sus recomendaciones se han extendido a lo largo del mundo, aún siguen existiendo discrepancias entre la efectividad, seguridad y eficacia de la vacuna. Se trata de una vacuna que se administra a personas en edades tempranas (desde los 9 años) con el objetivo de prevenir una enfermedad de transmisión sexual. Los efectos adversos registrados pueden provocar dudas en algunas familias al tomar la decisión de vacunar a sus hijos.

En este trabajo se han revisado estudios realizados sobre prevalencia de la infección del VPH en España, ciclo de carcinogénesis del virus, características de éste dentro de su familia taxonómica, manifestaciones clínicas, prevención y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: VPH, Cáncer de cuello uterino, Cribado, Vacunación, Prevalencia.

1.2. ABSTRACT

The Human papillomavirus (HPV) infection is the most frequent sexually transmitted disease in the world and it is a necessary cause for the development of cervical cancer. HPV infection is also associated with the increased risk of developing others cancers such as oropharyngeal cancer, anorectal, vulva, vagina, penis and larynx. Globally, genotypes who are responsible for most of cervical cancer are HPV-16 and HPV-18. Genotypes HPV-6 and HPV-11 are the main cause of acuminate condylomas, also called genital warts.

Moreover, the persistence of HPV infection includes co-factors involved in the development of cervical cancer such as sexual risk behaviours, HIV infection, multiparity or smoking. Since the knowledge of its cause, the prevention of HPV infection has evolved favorably.

Although vaccination programmes are in continue development and its recommendations have been spread throughout the world, discrepancies between the effectiveness, safety and efficacy of the vaccine still remain. From the age of 9 the population is vaccinated, being its main aim preventing a sexually transmitted disease. The side effects reported may cause doubts in some families in making the decision to vaccinate their children.

In this project has been reviewed studies focused on the prevalence of HPV infection in Spain, cycle of the carcinogenesis of the virus, characteristics of the virus within its taxonomic family, symptoms, prevention and treatment.

KEY WORDS: HPV, Cervical cancer, Screening, Vaccination, Prevalence.

1.3. RESUMO

A infección polo virus do papiloma humano (VPH) é a infección de transmisión sexual máis frecuente no mundo e é unha causa necesaria para o desenvolvemento do cancro do útero. Tamén está relacionado con favorecer a aparición de cancros na cavidade orofarínxea, área ano-rectal, vulva, vaxina, pene e laringe. A nivel mundial, os tipos de cancro que son os responsables da maioría dos casos de cancro de útero son o VPH-16 e o VPH-18. VPH-6 e VPH-11 é o que orixina condilomas iluminados, tamén chamados verrugas xenitais.

Ademais, na persistencia da infección polo VPH hai cofactores implicados no desenvolvemento de cancro de útero, entre os que se atopan comportamentos de risco sexual, infección por VIH, multiplicidade ou tabaquismo, entre outros. A prevención da infección polo VPH evolucionou favorablemente desde o coñecemento da súa causa.

Aínda que os programas de vacinación están en desenvolvemento continuo e as súas recomendacións estendéronse por todo o mundo, aínda hai discrepancias entre a eficacia, a seguridade e a eficacia da vacina. É unha vacina que se entrega a persoas a unha idade temperá (a partir de 9 anos) co obxectivo de previr unha enfermidade de transmisión sexual. Os efectos adversos rexistrados poden causar dúbidas nalgúns familias á hora de decidir vacinar aos seus fillos.

Neste traballo revisamos estudos sobre a prevalencia da infección por VPH en España, o ciclo de carcinoxénese do virus, as súas características dentro da súa familia taxonómica, manifestacións clínicas, prevención e tratamento.

PALABRAS CLAVE: VPH, Cancro cervical, Cribado, Vacinación, Prevalencia.

2. ABREVIATURAS

VPH: Virus del Papiloma humano
HR-HPV: Virus de papiloma humano de alto riesgo
LCR: Región larga no codificadora de control
H-SIL: Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado
L-SIL: Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado
CIN: Neoplasia intraepitelial cervical
ASCUS: Células escamosas atípicas de significado indeterminado
ASC: Células escamosas atípicas
NILM: Negativo para lesión intraepitelial o neoplasia maligna
ASC-H: Células escamosas atípicas, no puede descartarse H-SIL
CEC: Carcinoma de células escamosas
CCU: carcinoma de cuello uterino
OMS: Organización Mundial de la Salud
FDA: Food and Drug Administration
INE: Instituto Nacional de Estadística
VHS-2: Virus del Herpes simple
CAV-AEP: Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría

3. INTRODUCCIÓN

La infección causada por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es un problema de gran escala a nivel mundial que ha generado y genera gran preocupación en la población.

Representa una de las infecciones de transmisión sexual más comunes mundialmente, y puede dar lugar al cáncer de cérvix, siendo éste el segundo cáncer más frecuente en la mujer. ⁽¹⁾

El VPH y el cáncer de cérvix están claramente relacionados.^(1,2,3) Hay evidencias tanto epidemiológicas, microbiológicas como anatomopatológicas y estudios moleculares de alta sensibilidad que han permitido confirmar dicha relación.⁽⁴⁾

Normalmente el VPH se transmite por vía sexual, pero también se puede transmitir por vía vertical, por contacto por la mucosa cervical durante el parto, por vía transplacentaria, y por último y con menor frecuencia de forma horizontal en la infancia. ^(5,6)

La infección persistente producida por el HR-HPV (high-risk HPV) es causa necesaria, aunque no suficiente, para la producción del cáncer de cérvix y otros cánceres en el área anogenital.⁽²⁾

Así mismo, existen cofactores adicionales como el tabaquismo, la multiparidad, conductas sexuales de riesgo o la infección por VIH que condicionan la carcinogénesis tras la infección por el VPH.⁽⁴⁾

En 2017 fallecieron 680 mujeres en España por cáncer de cérvix.⁽⁷⁾ Según la Sociedad Española de Oncología Médica, se estima que en 2019 se producirán en España 6.682 casos incidentes de cáncer de cérvix en mujeres.

Debido al impacto que este virus tiene en la salud de las mujeres se ha trabajado en estrategias de prevención primaria y secundaria. El hecho de que un virus sea el causante principal de un cáncer abre la posibilidad de creación de una vacuna como estrategia primaria de prevención. ⁽⁴⁾ Como estrategia de prevención secundaria se dispone de los programas de cribados.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir las características del virus, los datos históricos sobre la infección del VPH y la epidemiología de la enfermedad.

Además de describir la implantación de medidas de prevención primaria y secundaria frente a esta infección en Galicia.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica narrativa y se ha llevado a cabo a través de una búsqueda bibliográfica en Pubmed y en páginas webs de publicaciones desde 2006 hasta 2019, aplicando un límite temporal de 13 años.

La búsqueda en Pubmed se ha realizado con las siguientes palabras clave; prevalencia VPH (*VPH Prevalence*), Virus del papiloma humano (*HPV*), vacunación VPH (*HPV vaccines*), cribado para cáncer de cuello uterino (*screening of cervical cancer*).

Además se ha buscado información en Google Académico, libros de Ginecología y Obstetricia, así como Monografías de la Sociedad Española de Epidemiología o Documentos de Procedimientos en Microbiología Clínica. También se han revisado las páginas webs de la Sociedad Española de Pediatría, la Sociedad Española de Epidemiología o el Instituto Nacional de Estadística, así como la página web de la Consellería de Sanidade.

Los resultados de esta búsqueda se describen a continuación de forma narrativa.

5. RESULTADOS

5.1. VIROLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DEL VPH

El VPH hace referencia a un grupo de virus que se encuentra a su vez en un grupo mayor denominado comúnmente papilomavirus, ubicados taxonómicamente en la familia Papillomaviridae, anteriormente conocida como Papoviridae ^(3,4,5,6)

Los papilomavirus son virus pequeños, de 7500-8000 pares de bases envueltos con genoma de ADN de doble cadena y que tienen afinidad por el tejido epitelial (epiteliotropo). Producen lesiones en piel (verrugas genitales) y en mucosas (condilomas), pero también están asociados con algunos procesos malignos en epitelio, como cáncer de cérvix y otros tumores del tracto anogenital. ^(5,6)

El VPH está formado por una cápsula icosaédrica compuesta por 72 capsómeros que rodean el genoma. ⁽³⁾

Este ADN circular por el que está compuesto el VPH se subdivide en 3 regiones; E, de expresión temprana, (E1-E2, E4-E7), que codifican proteínas encargadas de la regulación y replicación viral; L, de expresión tardía, (L1 y L2) que se encargan de codificar proteínas de ensamblaje de la cubierta y por último la zona reguladora, (LCR), región larga no codificadora de control, la cual controla la expresión de genes tempranos y no codifica proteínas. Cada una de ellas representa el 50%, 40% y 10% del genoma, respectivamente. ^(3,6) En algunos papilomavirus pueden identificarse E3 y E8 como formas de lecturas nuevas de las que se desconoce su función exacta. ⁽³⁾ (Tabla 1).

| | | Funciones principales de cada uno de los genes |
|------------------|----|--|
| | | |
| No estructurales | E1 | Modulador de la replicación del ADN |
| | E2 | Regulación de la transcripción viral |
| | E3 | Desconocida |
| | E4 | Disrupción de la citoqueratina en células escamosas |
| | E5 | Ligada a transformación celular y receptores de factores de crecimiento |
| | E6 | Ligada a transformación celular y a P53 |
| | E7 | Proliferación y transformación celular, activación de la transcripción, ligada al gen Rb |
| | E8 | Desconocida |
| Estructurales | L1 | Mantenimiento de la proteína mayor de la cápside |
| | L2 | Mantenimiento de la proteína secundaria de la cápside |

Tabla 1. Proteínas del VPH y funciones asociadas⁽³⁾

Según su capacidad oncogénica se dividen en virus de bajo riesgo, que se asocian

principalmente con verrugas genitales benignas, VPH 6 y VPH 11; y virus de alto riesgo, que presentan un alto potencial oncogénico y son los agentes etiológicos del cáncer de cérvix, y de otros tipos de cánceres como ano, vagina, vulva, orofaringe y cavidad oral. Éstos están representados por los virus VPH 16, 18, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59.^(5,6) (Tabla 2).

| GÉNERO | GENOTIPOS VPH | COMENTARIOS |
|---------------------------|--|--|
| Alfapapillomavirus | | |
| 1 | 16 | Altamente oncogénico |
| 1 | 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 | Evidencia suficiente de cáncer de cérvix |
| 2A | 68 | Evidencia fuerte de cáncer de cérvix |
| 2B | 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82 | Evidencia limitada de cáncer de cérvix |
| 2B | 30, 34, 69, 85, 97 | Análogos a genotipos con evidencia suficiente o limitada |
| 3 | 6,11 | |
| Betapapillomavirus | | |
| 2B | 5,8 | Evidencia limitada para cáncer de piel en pacientes con epidermodisplasia verruciforme |
| 3 | Otros tipos | |

Tabla 2. Clasificación de los genotipos según capacidad oncogénica⁽⁴⁾

5.2. DATOS HISTÓRICOS DE LAS INFECCIÓN POR VPH

El virus del papiloma fue descrito por primera vez en 1933 por Shope, en una investigación en conejos, en los que estimuló la infección hasta que se convirtió en un carcinoma escamoso.⁽³⁾

No fue hasta 1956 cuando Koss y Durfee acuñaron el término atipia coilocitótica, describiendo los cambios que se producen a nivel celular en los tejidos infectados por VPH. Entre 1976 y 1977 Meisels, Fortin Purola y Savia fueron capaces de determinar estos tipos celulares coilocíticos en verrugas genitales.⁽³⁾

En 1977 Harald Zur Hausen fue el primer investigador en asociar la relación existente entre VPH y cáncer de cérvix. Le concedieron el Premio Nóbel de Medicina por este hallazgo en 2008.

Tanto el hombre como la mujer pueden ser portadores asintomáticos del virus. La transmisión se produce por contacto sexual, y las zonas más susceptibles de infección y con posibilidad de desarrollar una neoplasia son el cuello uterino y la línea pectínea del canal anal.⁽⁴⁾

Como diferencia con respecto a otros virus productores de procesos malignos en el momento de contagio, este virus permanece latente en el organismo en armonía con el hospedador.^(5,6)

La población con mayor riesgo de contraer la infección por VPH son las personas que ejercen la prostitución, los grupos infectados por VIH y la población reclusa, asociada al consumo de drogas.⁽⁵⁾

5.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD: PREVALENCIA

La prevalencia global de infección por VPH en mujeres con citología normal en Europa del Sur, Norte y Oeste se sitúa en el 11-12%, con porcentajes más altos en África, seguido de Europa del Este (21%) y por último América Latina con un 16 %.⁽⁶⁾ En Europa, en estudios realizados en mujeres con citología normal se ha detectado una prevalencia de la infección del 8,2 %. La prevalencia aumenta en mujeres jóvenes con una disminución relativamente manifiesta a partir de los 30 años. Sin embargo, vuelve a aumentar a partir de los 40-45 años, en la perimenopausia temprana.⁽⁴⁾ En algunas poblaciones, por ejemplo en China, la prevalencia no se ve influenciada por la edad, aunque se desconoce su causa.⁽⁶⁾

La prevalencia en España se estima aproximadamente en el 14% entre mujeres sexualmente activas.⁽⁶⁾ En los varones la prevalencia de la infección es mayor, manteniéndose estable en torno al 65% entre los 18-70 años.⁽⁴⁾

Los genotipos más prevalentes, que son los genotipos VPH 16 y VPH 18, son los causantes del cáncer de cérvix y son responsables del 71% del cáncer de cérvix en el mundo, de los cuales el 62% se producen en el sur de Europa y 50% en España.⁽²⁾

Se estima que para el año 2018 la prevalencia de tumores de útero será de un 7,2% (prevalencia a los 5 años) en España. (Figura 1)

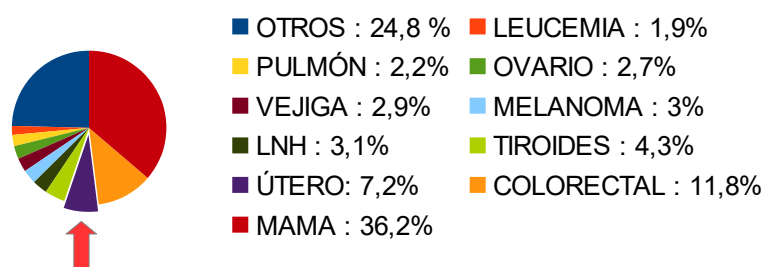


Figura 1
Estimación de la prevalencia de tumores en mujeres en España para el año 2018 ⁽⁷⁾

En Galicia se estiman lo siguientes datos con respecto a mortalidad por cáncer de cuello de útero en los años 2005-2017. (Figura 2). ⁽⁷⁾

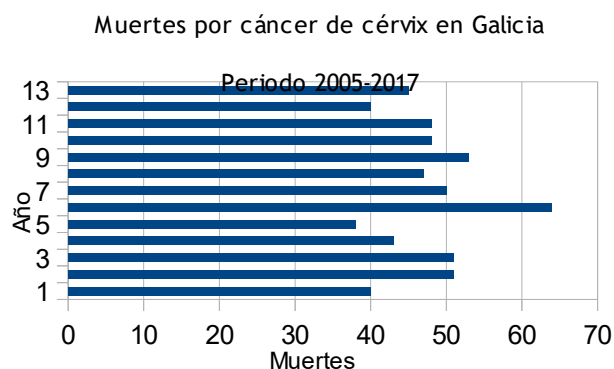


Figura 2
Número de muertes por cáncer de útero en Galicia ⁽⁷⁾

El gráfico representa la evolución anual del número de muertes por cáncer de útero en Galicia desde 2005 hasta 2017, siendo 40 muertes por esta causa en el año 2017.

5.4. ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER DE CÉRVIX

La historia natural de la oncogénesis cervical por VPH sigue el siguiente modelo ⁽⁸⁾ ; (Figura 3):

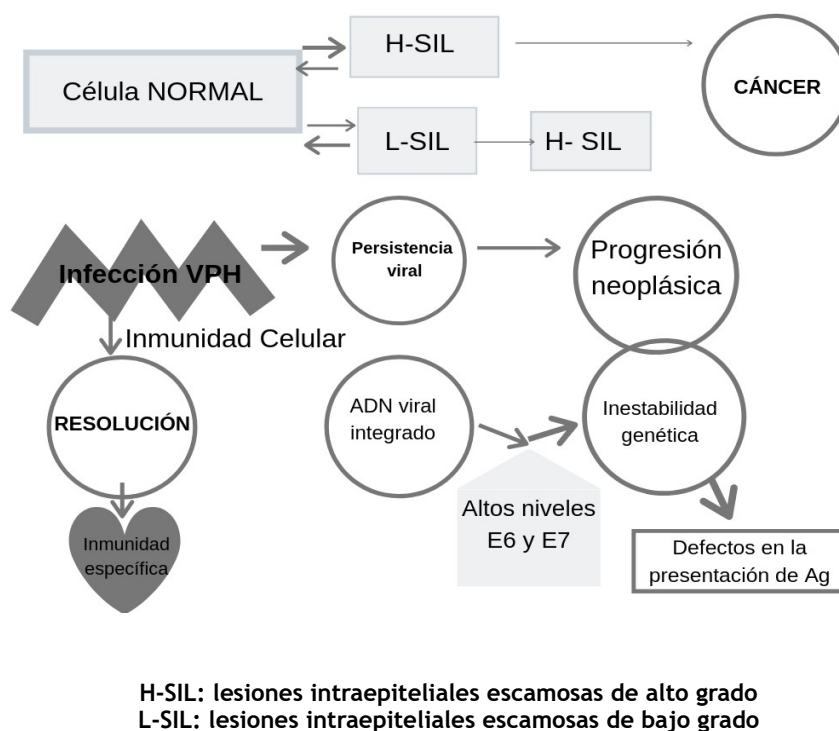


Figura 3. Mecanismos de la carcinogénesis cervical de VPH ⁽⁸⁾

Cuando la mujer comienza su actividad sexual, puede ser contagiada por un virus de alto riesgo, que en la gran mayoría de los casos dará lugar a una infección transitoria, que se volverá indetectable en los 6-12 meses siguientes. ⁽⁸⁾

Sólo ocasionalmente, esta infección desarrollará una lesión neoplásica cervical intraepitelial (CIN) visible mediante el microscopio óptico. Los factores que hacen que persista la infección aún están por determinar. Desde que se desarrolla la infección hasta que se produce el cáncer pueden pasar de 20 a 40 años.

Aunque trata de una infección muy frecuente en la población puede originar cáncer de cérvix en raras ocasiones. Así cuando el virus no es eliminado y persiste la infección por VPH de alto riesgo, la lesión precursora se mantiene y cierto número de estas lesiones progresarán hasta CIN 3, la lesión más grave con mayores posibilidades de progresar a cáncer invasor. ^(6,8) Al contrario que los virus de bajo riesgo, los cuales permanecen en el núcleo de la célula infectada en situación episómica, los VPHs de alto riesgo ejercen su actividad oncogénica, aunque no exclusivamente, tras integrarse en el genoma celular. ^(6,8)

El mecanismo mejor conocido de inducción neoplásica por VPH se produciría a partir de la síntesis de las proteínas virales E6 y E7.^(5,8) Estas proteínas E6 y E7 desempeñan un papel crucial en la transformación maligna.⁽⁵⁾ Éstas, se ligan a las proteínas producidas por los genes supresores de tumores p53 y Rb respectivamente, degradándolas e inutilizándolas funcionalmente. Esta interacción en células proliferativas impide la correcta reparación del ADN, conduce a una inestabilidad genómica y aumenta la probabilidad de desarrollar mutaciones específicas, esenciales para la progresión a cáncer invasor.⁽⁸⁾

5.4.1. Cofactores de carcinogénesis cervical en la infección por VPH (Tabla 3)

| Establecidos | Probables |
|--------------------------|--------------------------------------|
| Tabaquismo | Coinfección del VHS-II |
| Uso de ACO más de 5 años | Coinfección por Clamidia Trachomatis |
| Infección por VIH | Inmunosupresión |
| Multiparidad | Factores dietéticos y nutricionales |

Tabla 3. Cofactores de carcinogénesis ⁽⁴⁾

En diversos estudios realizados se detecta VPH de alto riesgo en un porcentaje cercano al 99% de los casos de carcinoma escamoso de cérvix. Para H-SIL (lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado) se detecta en el 70-90% de los casos y para L-SIL (lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado) en un 50-70%. La detección para ASCUS (células epiteliales escamosas de significado incierto) es cercana al 50% ^(4,5)

La asociación observada entre VPH y cáncer de cérvix está entre las más consistentes de las identificadas en medicina, existiendo un consenso que lo califica como causa necesaria, pero no suficiente. Hablamos de causa necesaria cuando el factor (en este caso VPH) está ausente, y por tanto el efecto (la enfermedad; en este caso, cáncer de cérvix) no puede ocurrir.

Por otra parte hablaríamos de causa suficiente cuando el factor (causa) está presente, el efecto (enfermedad) siempre ocurre.

En este caso, se califica como causa necesaria, ya que no todas las infecciones por VPH persisten o progresan a cáncer de cérvix ^(1,2,4).

En relación con el aumento del riesgo de infección por VPH se diferencian factores dependientes del virus y factores ambientales ⁽⁵⁾:

5.4.1.1. Factores dependientes del virus:

1. Tipo viral
2. Persistencia de la infección en exámenes repetidos
3. Carga viral por inmunidad celular.

5.4.1.2. Factores ambientales:

1. Anticoncepción hormonal oral. El consumo de anticonceptivos orales hace que aumente el riesgo de infección, aunque el riesgo tiende a desaparecer en los 5 años siguientes a la interrupción del consumo.

2. Multiparidad.

3. Tabaquismo. Se han aislado sustancias carcinógenas presentes en el tabaco en el moco cervical, aunque no se desconoce la dinámica de la interacción.

4. Edad de la primera relación sexual. Conocido factor de riesgo. A menor edad de inicio de las relaciones sexuales, mayor riesgo de contraer la infección por VPH.

En España, en mujeres con grupos de edades comprendidos entre los 15 y 25 años se alcanzan unas prevalencias que pueden llegar a ser del 30-40% mientras que a partir de los 25 años hasta los 40, se establece una disminución marcada, con prevalencias del 3-10%. Pasado este pico de edad, en mujeres postmenopáusicas vuelve a haber un aumento de la prevalencia. Esto se relaciona con reactivación de la infección latente y reducción fisiológica de la inmunidad natural a medida que aumenta la edad.

5. Coinfecciones. La *Chlamydia trachomatis* parece ser un cofactor que actúa por inducción de inflamación crónica y metabolitos mutagénicos. El Herpes simple tipo II también parece actuar como cofactor, con una evidencia menos establecida.

6. Déficit nutricionales y bajos niveles de antioxidantes.

7. Conducta sexual de la población. Las principales conductas de riesgo se relacionan con un primer contacto sexual temprano, múltiples parejas sexuales o no hacer uso del preservativo de forma sistemática.

8. Uso de preservativo. Se ha comprobado que es un factor protector, para el contagio y adquisición de lesiones precursoras.

9. La circuncisión masculina también es un factor protector.

10. Situación social. Aquí incluimos a las personas con nivel socioeconómico bajo, las que están en prisión (con prevalencias en España de VPH positivo que llega a situarse en el 46%) y las que provienen de países que no tienen sistemas de cribado (en un estudio realizado en Barcelona se detectó en extranjeras de diversas procedencias una prevalencia de VPH del 14,3%, en comparación con las españolas del 2,7%).

11. Estado inmunológico. Además de la pérdida de inmunidad natural con la edad, los polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y del gen supresor tumoral p53 son otros determinantes inmunológicos de susceptibilidad.

12. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Merece especial mención el papel del VIH, como muestran los estudios en los que se detectó que en mujeres VIH positivas el riesgo de infección por VPH de alto y bajo riesgo sería de entre 1,8 y 2,7 veces superior con una persistencia 1,9 veces mayor.⁽⁵⁾

5.4.2. Coevolución del VPH y especie humana. Linajes del VPH 16 y 18

La distribución del linaje del VPH está relacionado con la geografía y la distribución de la raza. La nomenclatura de estos linajes ha sido adaptada recientemente ⁽⁹⁾ (Tabla 4). Para el VPH 16 el análisis filogenético confirma la existencia de 4 linajes: A (Europeo-Asiático), B (Africano 1), C (Africano 2), y D (Norte Americano-Asiático-Americano). Además se han descrito 9 sublinajes ; A1, A2, A3, A4, B1, B2, D1, D2, D3. ⁽⁹⁾ En cuanto al VPH 18 se describen 3 linajes: A (que incluye los anteriores AA y E, respectivamente), B y C (los Africanos del A previo). En este VPH se incluyen 8 sublinajes.

| GENOTIPO VPH | LINAJE | SUBLINAJE | DENOMINACIONES PREVIAS |
|--------------|--------|-----------|-------------------------|
| VPH 16 | A | A1 | Europeo (E) |
| | | A2 | Europeo (E) |
| | | A3 | Europeo (E) |
| | | A4 | Asiático (As) |
| | B | B1 | Africano 1a (Afr1a) |
| | | B2 | Africano 1b (Afr1b) |
| | C | | Africano 2a (Afr2a) |
| | D | D1 | Norteamericano (NA1) |
| | | D2 | Asiático-Americano (AA) |
| | | D3 | Asiático-Americano (AA) |
| VPH 18 | A | A1 | Asiático-Americano (AA) |
| | | A2 | Asiático-Americano (AA) |
| | | A3 | Europeo (E) |
| | | A4 | Europeo (E) |
| | | A5 | Europeo (E) |
| | B | B1 | Africano (Af1) |
| | | B2 | Africano (Af) |
| | | B3 | Africano (Af2) |
| | C | | Africano (Af) |

Tabla 4. Linajes y sublinajes descritos por VPH 16 y VPH 18 ⁽⁹⁾

5.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de las personas infectadas por VPH se produce una infección subclínica, en la que los síntomas pasan desapercibidos. Sin embargo, en una pequeña parte de la población dará lugar a distintas expresiones según el genotipo del que se vea infectada la persona. Así, se diferencian los siguientes fenotipos clínicos: ^(10,11)

1. Lo más frecuente es que se desarrollen condilomas acuminados, llamados

comúnmente verrugas genitales. Son lesiones producidas en un porcentaje muy elevado por los genotipos VPH 6 y VPH 11 de bajo riesgo. Pueden darse tanto en mujeres como en hombres. Hay dos formas clínicas en función de la edad de presentación; la forma infantil que debuta a los 3-4 años y se adquiere en el canal del parto, y cuya transmisión es más frecuente en caso de que existan verrugas genitales en la madre. Y la forma adulta que se transmite por vía sexual. ^(1,10,11)

2. La infección persistente de virus de papiloma humano de alto riesgo, VPH 16 y VPH 18 son causa necesaria (aunque no suficiente) de dar lugar al carcinoma de cuello uterino. La infección por VPH puede desencadenar distintos tipos de lesiones; desde aparición de lesiones escamosas de naturaleza incierta (ASCUS) hasta cáncer invasor de cérvix. A mayor grado de displasia, mayor cantidad de virus oncogénicos se detectan. ^(1,10,11)

3. El cáncer de cérvix es la expresión máxima de la lesión causada por la infección de VPH. El 85 % de los cánceres de cérvix son carcinomas de células escamosas, en los que el VPH 16 es el más prevalente. El 15 % restante son adenocarcinomas en los que tres genotipos, VPH 16, VPH 18 y VPH 45, representan el 94 % de todos los casos. Se ha constatado además, que estos 3 genotipos se correlacionan significativamente con cáncer de cérvix en mujeres más jóvenes (46-50 años) que el resto de genotipos oncogénicos más frecuentes en mujeres (>55 años). ^(10,11)

4. A nivel genital, también se dan lesiones en otras zonas tanto en hombre como en mujer, siendo también relativamente frecuente a nivel anal. Hay evidencias científicas que relacionan el VPH con cáncer de vagina y de vulva en la mujer y cáncer de pene en el hombre. El cáncer de cérvix sigue teniendo una incidencia mucho mayor a la presentada en estas otras zonas.

5. También hay lesiones a nivel de otras zonas del organismo como en cabeza y cuello. Se ha verificado que los cánceres a nivel de orofaringe, laringe y boca están relacionados con cepas oncogénicas del VPH. ^(10,11)

5.6. DIAGNÓSTICO Y ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

5.6.1. Prevención Primaria. Vacunación

Como medidas preventivas el uso del preservativo reduce en un 70% el contagio del VPH. La circuncisión también es un factor protector.

También se encuentra la vacuna como medida preventiva, que se desarrolla en el siguiente apartado.

Son altamente eficaces para prevenir la infección por los tipos de VPH a los que atacan cuando las vacunas se administran antes de la exposición inicial al virus, es decir, antes de que el individuo tenga actividad sexual.

5.6.1.1. Vacunación frente al VPH

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) se entiende por vacuna cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse, por ejemplo, de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. ⁽¹²⁾

La vacuna frente al VPH está centrada en la proteína L1, situada en la envoltura externa del virus. Dicha proteína tiene la función de auto-ensamblarse al expresarse en cultivos de células eucariotas. Es capaz de formar partículas semejantes al virus (Virus Like Particles) que inducen una respuesta inmune de forma que evita la infección por VPH. ⁽⁴⁾

Es muy importante recalcar que la vacuna previene frente a los genotipos incluidos en dicha vacuna, y frente a la infección que aún no se ha establecido. Nunca sobre la infección previa establecida con anterioridad o las que puedan producirse no relacionadas con las cepas vacunadas. También es importante recordar que la vacuna no elimina la necesidad de seguir haciendo controles de cribados posteriores.

Disponemos actualmente de 3 tipos de vacunas que se han registrado en España y están aprobadas por la FDA:

Cervarix vacuna VPH 2, es una vacuna bivalente, que hace frente a los genotipos VPH 16 y VPH 18 y que fue introducida en el calendario de vacunación en Galicia a finales de 2008. Se administran 3 dosis; la primera de ellas al inicio, la siguiente al mes y la última a los 6 meses. Fue administrada a chicas nacidas a partir del 1994, cuando tenían 14 años.

En marzo de 2014 se aprobó un cambio en el que se modificó la administración a dos únicas dosis (0-6meses). En Enero de 2016 se administró la vacuna en niñas de 12 años.

Por otra parte, disponemos también de la vacuna tetravalente Gardasil vacuna VPH 4, que cubre los genotipos VPH 6, 11, 16 y 18. La vacuna nonavalante Gardasil vacuna VPH 9, la cual cubre los genotipos VPH 6, VPH 11, VPH 16, VPH 18, VPH 31, VPH 33, VPH 45, VPH 52, VPH 58, cubriendo así tanto los genotipos de alto riesgo como los de bajo riesgo. ^(1,4, 13)

Hasta Julio de 2019 en Galicia se estuvo usando la vacuna bivalente Cervarix, pero se ha llevado a cabo un cambio en el Calendario Vacunal y desde tal fecha hasta la actualidad se está usando la nonavalente Gardasil.

5.6.1.2. Recomendaciones según la Asociación Española de Pediatría

Este comité considera que se debe informar y recomendar también la vacunación a los chicos por los beneficios directos demostrados, preferentemente a los 12 años. ⁽¹⁴⁾

En mujeres:

- Vacunación sistemática de todas las mujeres con edades comprendidas entre 9 y 14 años, independientemente de su actividad sexual (calidad de la evidencia A, recomendación fuerte a favor).
- Recomendación de vacunación para todas las mujeres hasta los 26 años, independientemente de su actividad sexual (calidad de la evidencia A, recomendación fuerte a favor).

- Valoración individualizada de vacunación a mujeres de más de 26 años (calidad de la evidencia B, recomendación débil a favor).
- Recomendación de vacunación a mujeres después del tratamiento de lesiones intraepiteliales de cuello de útero, vagina y vulva o de verrugas genitales (calidad de la evidencia B, recomendación fuerte a favor).

En varones:

- Valoración individualizada de vacunación con Gardasil de varones de 9 a 26 años de edad para la prevención de verrugas genitales (calidad de la evidencia B, recomendación débil a favor).
- Recomendación de vacunación con Gardasil de varones de 9 a 26 años de edad para la prevención de neoplasia anal (calidad de la evidencia D, recomendación débil a favor).⁽¹⁴⁾

5.6.1.3. Pauta de vacunación en Galicia

En Enero de 2017 se actualizó con prolongación en 2018, manteniendo la recomendación de vacunación sistemática en todas las comunidades autónomas de España, a todas las mujeres a la edad de 12 años y establece una posología de dos dosis (0 y 6 meses).

El CAV-AEP recomienda la vacunación de todos los adolescentes que no hubiesen recibido la vacuna por superar la edad fijada por cada comunidad autónoma para la vacunación sistemática.

Desde el año 2016 se vacuna a todas las niñas cuando cumplen los 12 años con modificación respecto a la pauta de marzo de 2014 que se administraba a los 14 años.

Se modificó la administración a 2 dosis (0, 6 meses) en mujeres de 9-14 años, mientras que se mantienen las 3 dosis en mujeres mayores de 15 años.

La vacuna administrada era Cervarix.⁽¹⁵⁾

Esquema de vacunación:

Inicio de pauta

A los 12 años; 2 dosis (0-6 meses)

Si ≥ 15 años; 3 dosis (0-2-6 meses)

Pautas ya iniciadas

| Dosis previas válidas | Edad de inicio de pauta | Dosis de Gardasil 9 |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|
| 1 dosis de Cervarix | ≤ 14 años | 1 dosis Gardasil 9 (6 meses) |
| 1 dosis de Cervarix | ≥ 15 años | 2 dosis Gardasil 9 (1-6 meses) |
| 2 dosis de Cervarix | ≥ 15 años | 1 dosis de Gardasil 9 (6 meses) |

Tabla 5. Pautas de vacunación (ya iniciadas)

5.6.1.4. Vías de administración

Según el Calendario de Vacunación de la Sociedad Española de Pediatría la vacuna se administrará por vía Intramuscular, en región deltoidea. ⁽¹⁴⁾

5.6.1.5. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Previo aprobación de Gardasil y Cervarix se vio que estas vacunas proveen casi 100 % de protección contra infecciones persistentes del cuello uterino por los tipos 16 y 18 de VPH y contra los cambios celulares del cuello uterino que pueden causar estas infecciones persistentes.

Gardasil 9 es tan eficaz como Gardasil para la prevención de las enfermedades causadas por los cuatro tipos de VPH (6, 11, 16 y 18), según reacciones similares de anticuerpos en participantes de estudios clínicos. Los estudios que llevaron a la aprobación de Gardasil 9 encontraron que es casi 100 % eficaz en la prevención de enfermedades cervicales, de vulva y de vagina causadas por los otros cinco tipos de VPH (31, 33, 45, 52 y 58) a los que se dirige.

En el documento de posicionamiento de 2017, la OMS declaró que las vacunas contra el VPH tienen una eficacia similar. Se ha encontrado que Cervarix provee protección parcial contra algunos otros tipos de VPH que pueden también causar cáncer pero que no están incluidos en la vacuna, un fenómeno llamado protección cruzada .

Hasta la fecha, se ha determinado que la protección contra los tipos de VPH en el blanco de las vacunas dura 10 años por lo menos con Gardasil, al menos 9 años con Cervarix y al menos 6 años con la vacuna nonavalente. Estudios a largo plazo de la eficacia de las vacunas que todavía están en curso ayudarán a los científicos a entender mejor la duración total de la protección.

Un estudio clínico de Gardasil en hombres indicó que puede impedir los cambios celulares anales causados por infección persistente y verrugas genitales. Los análisis de datos de mujeres que participaron en un estudio clínico de Cervarix encontraron que esta vacuna puede proteger a las mujeres contra las infecciones persistentes de los VPH 16 y 18 en el ano y en la cavidad oral.

5.6.1.6. Efectos adversos

Se trata de una vacuna con un perfil de alta seguridad pero como toda vacuna o medicación, pueden existir efectos adversos. Son poco frecuentes y no suelen ser graves. Como más comunes suelen presentarse los siguientes:

- Dolor, enrojecimiento o hinchazón en el brazo
- Fiebre
- Cefalea /cansancio
- Náuseas
- Dolor en las articulaciones o músculos ⁽¹⁶⁾

Los síncope o desmayos son frecuentes tras cualquier tipo de intervencionismo médico, recomendándose permanecer sentado tras la administración de la vacuna unos 15 minutos.

En raras ocasiones pueden producirse reacciones anafilácticas. Por ello, habrá que tener especial cuidado con las personas que presenten alergias severas, a las cuales deben excluirse ser vacunadas. ⁽¹⁶⁾

El VPH puede producir lesiones tanto a nivel de genitales externos como internos, por lo que para llegar a un diagnóstico certero, como en toda patología, se debe realizar una historia clínica detallada y completa, así como una exploración ginecológica en la que se evalúen cuello uterino, vagina, uretra, ano y periné.

5.6.2. Prevención secundaria

5.6.2.1. Programas de cribado

La citología cervical constituye, a día de hoy, la herramienta básica de cribado del cáncer cervical. Se hace uso de ella como herramienta de diagnóstico morfológico, junto con otras como colposcopia, biopsia o la microscopía electrónica. ^(10,11)

La citología mediante la tinción de Papanicolau es capaz de discriminar alteraciones a nivel celular que indican infección por virus del papiloma humano. Esta prueba consiste en la observación microscópica celular tras ser fijado mediante la tinción o teñido de Papanicolau.

La clasificación de Bethesda que organiza las distintas atipias de la siguiente manera: ⁽¹⁰⁾ (Tabla 5).

- Negativo para lesión intraepitelial o neoplasia maligna. (NILM)
- Anomalías de células epiteliales escamosas
 - Células escamosas atípicas (ASC)
 - Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)
 - Lesión intraepitelial de bajo grado (L-SIL)
 - Lesión intraepitelial de alto grado (H-SIL)
 - Células escamosas atípicas, no puede descartarse H-SIL (ASC-H)
 - Carcinomas de células escamosas (CEC)
 - Anomalías de células epiteliales glandulares
 - Células glandulares atípicas
 - Células glandulares atípicas, probablemente neoplásicas.
 - Adenocarcinoma endocervical in situ
 - Adenocarcinoma

| Terminología de la displasia | Sistema Bethesda |
|--------------------------------|--|
| Normal | Dentro de los límites normales. Cambios celulares benignos |
| Atipia | ASCUS/AGUS |
| Displasia /discariosis leve | L-LIE |
| Displasia/discariosis moderada | H-LIE |
| Displasia/discariosis grave | H-LIE |
| Carcinoma in situ | H-LIE |
| Carcinoma invasor | H-LIE. Carcinoma invasor. |

Tabla 6. Terminología correlación displasia-carcinoma in situ. Bethesda ⁽¹¹⁾

En la actualidad, hay muchos protocolos descritos para la evaluación de la infección por el VPH. Tanto es así, que existen más de 125 técnicas que están comercializadas. ⁽⁵⁾ De forma general, se pueden diferenciar en cuatro tipos ⁽¹⁰⁾ :

- Técnicas de detección de ADN: tras la extracción de ácidos nucleicos detectan la presencia de ADN de la región de la cápside o del oncogén E6 del VPH. Se limitan a la detección del grupo del genotipo de alto riesgo (HR-HPV), las que tienen mayor impacto en el cribado del cáncer de cuello uterino. Las de genotipado completo resultan más útiles para estudios epidemiológicos.
- Técnicas de detección de ARN: tras la extracción de ácidos nucleicos detectan la presencia de ARN mensajero de los oncogenes E6 y E7 del VPH. Éstas detectan 5 genotipos que serían VPH 16,18,31,33 y 45.
- Técnicas de hibridación in situ: tienen una sensibilidad y especificidad baja.
- Técnicas serológicas: a pesar de ser muy útiles para evaluar eficacia vacunal y ser útiles en estudios epidemiológicos no se hace uso de ellas dada su baja sensibilidad y especificidad en diagnósticos rutinarios.

Según las tecnologías usadas se diferencian distintos tipos de sistemas comerciales:

- Sistemas de amplificación de señal
- Sistemas de amplificación de diana con diferentes sistemas de detección

Los siguientes cuatro tipos de cribados están aprobados por la FDA para el triaje de ASCUS en cribado citológico aunque sólo uno de ellos (Cobas HPV test) con fines de cribado poblacional:

- Hybrid Capture 2 high risk HPV DNA : el primer tipo de cribado que fue aprobado por la FDA (2003). La captura de híbridos es el método más evaluado en la literatura. Consiste en una técnica de amplificación de señal que utiliza una serie de sondas de alto riesgo, cuya última versión incluye los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Y otro para los de bajo riesgo VPH 6, 11, 42, 43 y 44.

Como desventaja tiene que no diferencia el genotipo presente. Y da falsos positivos por reactividad cruzada.

- Cervista HPV HR: aprobado por la FDA en 2009. Consta de dos reacciones isotérmicas; la primera se produce en la secuencia del ADN del VPH y la segunda produce una señal fluorescente.
- Cobas HPV test: sistema automatizado compuesto por un termociclador y un software necesario para la realización de una PCR en tiempo real con primers de la región L1 del VPH. Tiene una alta sensibilidad clínica y no se han observado reacciones cruzadas. Este es el cribado que se usa actualmente.
- Aptima HPV assay: Prueba que identifica la presencia de 14 genotipos de VPH de alto riesgo mediante el ARN mensajero viral de los oncogenes E6 y E7 en citología en medio líquido. Tiene tres fases; captura, amplificación y detección de los productos amplificados por hibridación. No realiza genotipado parcial pero ya existe uno que identifica VPH 16, VPH18/45. Aún está en fase de estudio. ⁽¹⁰⁾

5.6.2.2. ¿Cuándo realizar estos programas de cribado? Indicaciones clínicas

- Cribado primario de cáncer de cuello uterino. Tiene como fin de detectar lesiones premalignas, cáncer cervical y descartar a la población sana.
- Triage; separando las pacientes que se deben mandar a hacer colposcopia de aquellas que pueden esperar más tiempo para nuevo cribado. (Figura 4)
- Control post-tratamiento (ablativo o escisional). La detección del VPH predice el fallo del tratamiento más rápido que la citología.
- Seguimiento ginecológico en mujeres que tienen resultados no coherentes en citologías/colposcopias a las que no se les ha indicado tratamiento.
- Cáncer anal: las muestras adecuadas son el cepillado y la biopsia anal en caso de observar lesiones sospechosas de displasia anal en la anuscopia de alta resolución. Desafortunadamente, la mayoría de las técnicas automatizadas no están aún validadas para aplicarse en este tipo de muestras.
- Cáncer Cabeza, Cuello y Orofaringe: la detección de la presencia del VPH en las biopsias o muestras quirúrgicas se relaciona con un mejor pronóstico y menor número de recaídas. Por la dificultad del acceso a la faringe y laringe, que precisa sedación del paciente, no se realizan controles pre o post-tratamiento. ⁽¹⁰⁾

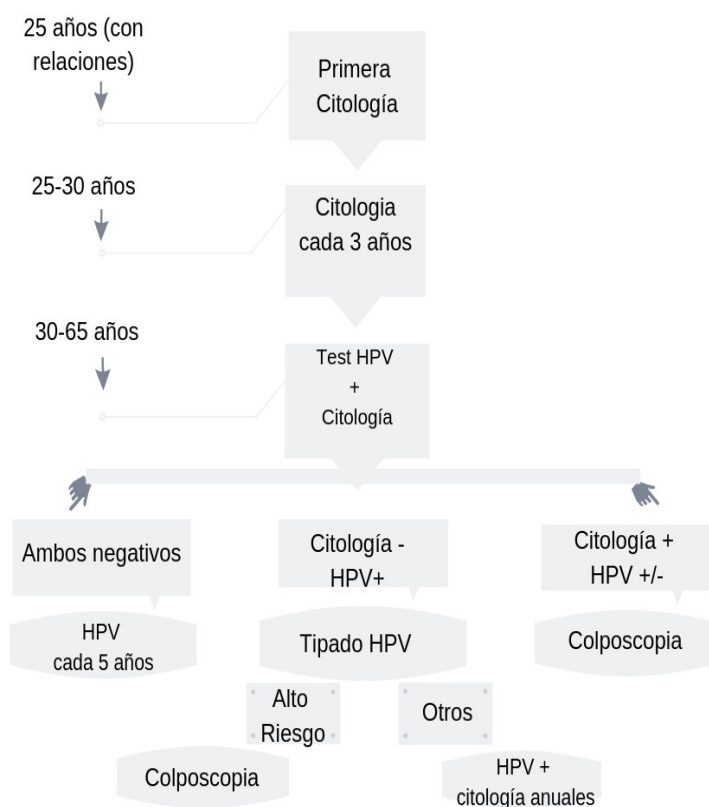


Figura 4. Cribado de lesiones epiteliales de cérvix

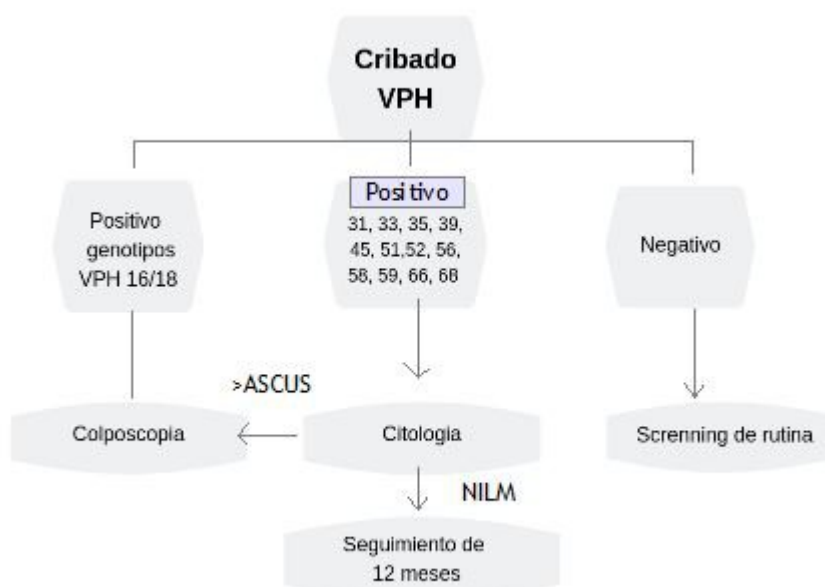
Desde hace unos años la citología se está sustituyendo por la prueba de detección de VPH como prueba prínceps.

La elección del genotipado parcial del VPH como prueba de triaje a partir de un resultado positivo en la prueba de detección del VPH, es una consecuencia de la importancia que tiene la persistencia de los genotipos VPH 16 y VPH 18 en el desarrollo de las lesiones premalignas. Teniendo en cuenta la evidencia científica sobre la importancia de conocer si los VPH 16 y VPH 18 están presentes en el cuello del útero, recientemente expertos han llegado a un acuerdo de algoritmo de cribado de cáncer de cuello uterino basado en la prueba del VPH con genotipado parcial como prueba inicial. (Figura 5)

Las mujeres con resultado positivo para los genotipos más oncogénicos, VPH 16 o VPH 18, se estudiarán directamente con colposcopia y en cambio, si están infectadas por otros VPH de alto riesgo, la citología se utilizará como test de triaje para el seguimiento a los 12 meses o monitorización con colposcopia.

Este algoritmo parece cumplir con los requisitos de ser aceptable, efectivo, eficiente y basado en la evidencia científica actual, tal como las autoridades sanitarias proponen que debe ser un cribado de cáncer de cuello uterino. Ahora bien, cualquiera que sea la estrategia de cribado

elegida, hay que recordar que el 50% de las mujeres que padecen cáncer de cuello uterino no han participado nunca en un cribado y el 10% lo han realizado en un periodo de tiempo superior a 5 años. Por lo tanto el primer objetivo que hay que conseguir es que el cribado sea poblacional, mujeres con edades comprendidas entre los 30 y 60 años, de fácil acceso y una amplia cobertura. ^(10,11)



NILM: negativo para lesión intraepitelial o malignidad
ASCUS: células escamosas atípicas de significado incierto

Figura 5. Algoritmo del cribado poblacional basado en el genotipado parcial ⁽¹⁰⁾

5.6.2.3. Situación del cribado en Galicia

En la actualidad el cribado de cáncer de cérvix en Galicia está en fase de pilotaje, por lo que en esta revisión nos basaremos en las guías de Julio de 2013, que se describen a continuación:

Los objetivos de dichas guías son los siguientes:

- Ayudar a los profesionales en la toma de decisión sanitaria para realizar una detección precoz del cáncer de cérvix, de forma que se logre una participación de más de un 70% de las mujeres y realizar la detección precoz del cáncer de cérvix con periodicidad de 3 años.
- Disminuir la variabilidad de la prestación del servicio y mejorar la calidad.
- Definir de forma clara y precisa las vías de acceso a este servicio.
- Mejorar la accesibilidad a la detección precoz realizando el cribado en Atención Primaria.
- Disminuir la mortalidad por cáncer de cérvix en el grupo de edad en el que se realiza la prueba. (Figura 6)

Proceso general: Diagrama de Flujo

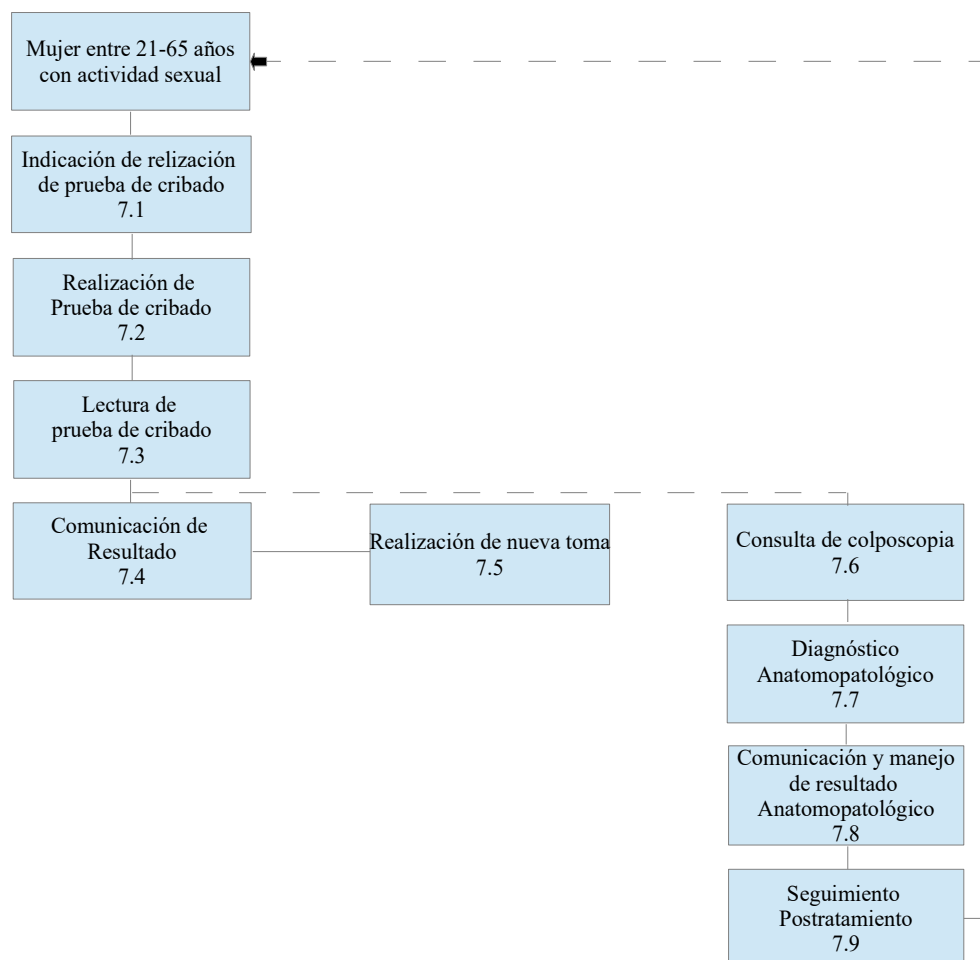


Figura 6. Diagrama de flujo del cribado de cáncer de cérvix en Galicia ⁽¹⁷⁾

Desarrollando los puntos 7.1-7.9 a continuación:

7.1. Indicación de la realización de la prueba de cribado; cuyo objetivo es valorar la indicación de dicha prueba. A mujeres de edad comprendida entre 21 y 65 años con excepción de las mujeres que no hayan tenido relaciones sexuales o hysterectomizadas por enfermedad benigna o maligna no asociada con VPH.

7.2. Realización de la prueba. Toma de muestra. El objetivo de este punto sería obtener una muestra válida para realizar la detección precoz de cáncer de cérvix.

7.3. Lectura y clasificación del resultado de la prueba, con vías a determinar el resultado de la muestra de citología.

7.4. Comunicación a la mujer del resultado de la prueba.

7.5. Actuaciones a realizar en caso de necesidad de repetir la toma de muestra; cuyo fin es obtener una muestra válida para realizar la detección precoz del cáncer de cérvix o para un seguimiento específico.

7.6. Realización de colposcopia y biopsia: realizar las pruebas complementarias necesarias para valorar anomalías colposcópicas y tomar una muestra de tejido cervical (biopsia) para proceder a confirmación histológica de lesión precancerosa o cáncer de cérvix

7.7. Diagnóstico anatomopatológico de confirmación de lesión precancerosa o cáncer invasivo.

7.8. Comunicación del resultado anatomopatológico y manejo de lesión precancerosa.

7.9. Seguimiento postratamiento de las lesiones histopatológicas y criterios para derivación al programa de detección precoz de cáncer de cérvix rutinario.⁽¹⁷⁾

5.7. TRATAMIENTO DIRIGIDO

5.7.1. Tratamiento de los condilomas acuminados :

A la hora de tratar esta patología se debe hacer especial atención al hecho de que se trata de una infección de transmisión sexual, por lo que es recomendable que acuda la persona con su pareja (en caso de tenerla) y tratarlos a ambos.

Hay multitud de tratamientos para tratar las verrugas genitales, sin que exista una evidencia clara sobre la mayor eficacia de unos sobre otros.

Entre los diversos tratamientos se encuentran el ácido acetil salicílico (AAS), el ácido láctico, el ácido retinoico, la bleomicina, la podofilotoxina, el imiquimod, el 5 fluorouracilo, la crioterapia, la electrocirugía, la exéresis quirúrgica, el curetaje y el láser.⁽¹⁸⁾

Como novedades se destacan:

IMIQUIMOD:

Es una amina imidazoquinolónica sintética inmunomoduladora. Existen dos composiciones nuevas en el mercado; de 2,5 y 3,75%, realizándose una aplicación diaria hasta resolución o durante un máximo de 8 semanas. Una de sus grandes ventajas con respecto a las formulaciones anteriores es su aplicación única y por tanto simplificación del tratamiento con una mejor tolerancia y adherencia a éste.

SINECATEQUINAS (polifenon E):

El polifenon E es un extracto de las hojas de té verde. La sinecatequinas en pomada al 15% han sido aprobadas en EEUU para tratar las verrugas anogenitales externas.

Se aplican 3 veces al día hasta un máximo de 16 semanas. El efecto clínico no se empieza a notar hasta pasadas tres semanas y es más notable a partir de la cuarta y sexta semana.

Se sabe además que estos fármacos tienen actividad antineoplásica y antivírica, haciéndolas especialmente útiles para otras patologías también.

TERAPIA FOTODINÁMICA:

Está basada en la reacción fototóxica que produce. Se ha propuesto como tratamiento en aquellos casos refractarios al tratamiento inicial. También es útil en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical y la vulvar.

INMUNOTERAPIA INTRALESIONAL:

De uso para el tratamiento de verrugas recalcitrantes, sobre todo las que se dan en plantas y periungueales, tanto en niños como en adultos. Este tratamiento, a diferencia de los anteriores trata la verruga así como lesiones a distancia. Los más utilizados son el de Cándida y el de la Parotiditis. Las últimas en describirse han sido el de la tuberculina, la vacuna triple vírica y contra la micobacteria. Se realizan infiltraciones cada una-tres semanas, infiltrándose entre 0,1-0,3ml, con un máximo de 3-5 sesiones. Los resultados obtenidos son altamente satisfactorios. ⁽¹⁸⁾

Son importantes los controles periódicos tras el tratamiento pautado. Se deben realizar revisiones cada 3 meses tras tratamiento y desaparición de la lesión.

5.7.2. Tratamiento del cáncer invasor

Cirugía y radioterapia (con o sin quimioterapia).

El tratamiento debe adaptarse a lo que mejor convenga a cada paciente, siendo de gran influencia en el pronóstico la edad de la paciente la diseminación ganglionar, el estado de nutrición, el grado de inmunosupresión y el estadio de la enfermedad en el momento de la consulta.

6. DISCUSIÓN

La infección por el VPH es causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix. A pesar de que alguno de los estudios incluidos aportaban datos de prevalencia, ésta se refiere a poblaciones específicas y en ningún caso permiten aproximar la prevalencia poblacional.

Los grandes avances en el área de microbiología han permitido desarrollar múltiples métodos de estudio de genotipado de la infección por el VPH. Ésto posibilita determinar qué cepa del virus infecta a la población e investigar su posible evolución.

Como características del virus destacan que es un virus formado por ADN circular, compuesto por tres regiones, cuyo análisis ha permitido valorar la capacidad oncogénica del virus y su ciclo de replicación.

Cobran cada vez más importancia los cofactores de riesgo implicados en la infección del virus; entre los que destacan el tabaquismo, la infección por microorganismos como la bacteria *Chlamydia Trachomatis*, el Virus del Herpes Simple tipo 2 (VHS-2) o el VIH, el uso de anticoncepción hormonal durante un periodo mayor a 5 años y la multiparidad.

Los VPH 16 y VPH 18 son los causantes de la mayor parte del cáncer de cérvix, siendo las cepas más frecuentes en nuestro medio.

El cribado actual en España se hace mediante el estudio de la técnica citológica, conocido como el test de Papanicolau, pero está siendo sustituida por la citología en medio líquido y el test de VPH, de reciente incorporación.

La complejidad del tratamiento de esta enfermedad radica en la puesta en marcha de los sistemas de prevención secundaria y vacunación. La vacunación en Galicia está establecida con la vacuna nonavalente que cubre las 9 cepas; VPH 6, VPH 11, VPH 16, VPH 18, VPH 31, VPH 33, VPH 45, VPH 52 y VPH 58. Su administración varía en función de la edad, siendo a los 12 años; 2 dosis (0-6 meses) y, en caso de ser mayor o igual a 15 años; 3 dosis (0-2-6 meses).

Se cree que los programas de vacunación dirigidos a los adolescentes disminuirán la incidencia de cáncer de cérvix asociado a los tipos de VPH presentes en la vacuna. Se prevé una disminución de los cánceres menos frecuentes relacionados también con el VPH como son los de vulva, vagina y ano. También se cree que será así con los condilomas acuminados.

La mayoría de los estudios concluyen que la vacuna no se asocia a efectos adversos significativos. Sin embargo, en mujeres previamente infectadas se observa una tendencia, no significativa, a aumentar los casos de displasia moderada/grave del epitelio cervical, aun cuando las infecciones se debieran a tipos incluidos en la vacuna.

Todavía hay múltiples incógnitas por resolver en torno a la vacuna, especialmente relacionadas con la duración de su protección, los efectos en mujeres previamente infectadas y la posible inmunidad cruzada.

Queda establecida a lo largo del trabajo la importancia de la vacunación, aunque no se deben subestimar otras medidas dirigidas a la promoción de la salud sexual, especialmente en la población juvenil.

Parece evidente la necesidad de realizar estudios científicos y en su caso, ensayos

BLANCA PAZ CABRERA

clínicos que puedan concluir con evidencia científica, la sensibilidad y especificidad de las vacunas que tenemos en el mercado actual.

La prevención del cáncer de cérvix se debe implementar desde una visión de la salud sexual, incluida dentro la salud pública.

7. CONCLUSIONES

El Virus del Papiloma Humano (VPH) se encuentra dentro de un grupo de virus llamado Papilomavirus, formados por ADN circular y por una cápsula icosaédrica que rodea el genoma.

En función de su potencial oncogénico se diferencian los de bajo riesgo (VPH 6 y VPH 11; principalmente) causantes de los condilomas acuminados y los de alto riesgo (VPH 16 y VPH 18; principalmente), productores de casi la totalidad del cáncer de cérvix.

La prevalencia de la infección por el VPH a nivel poblacional aún es desconocida, aunque en ciertos estudios de esta revisión bibliográfica la sitúan en en 14% en mujeres sexualmente activas en España.

Además cabe destacar una mortalidad relativamente elevada en los últimos años en Galicia, resaltando la cifra de 40 mujeres fallecidas por esta causa en el año 2017.

Las medidas de prevención primaria como la vacunación han ido evolucionando a lo largo de los últimos años favorablemente. En la actualidad disponemos de tres tipos de vacunas según la Sociedad Española de Pediatría aprobadas por la FDA.

En Galicia hasta Julio de 2019 se estuvo usando Cervarix (bivalente), la cuál está siendo sustituida por Gardasil (nonavalente) tanto en inicio de pautas como en continuación, siendo actualmente administrada a los 12 años (0,6 meses) y a los 15 años (0,2,6 meses).

Las medidas de prevención secundaria se centran en los programas de cribado en los que la citología cervical (cuya técnica citológica prínceps es el test de Papanicolau) está siendo sustituida por la citología en medio líquido y la prueba de detección de VPH.

En el tratamiento de esta patología cabe diferenciar las medidas a tener en cuenta en los condilomas acuminados frente al cáncer de cérvix.

En la actualidad hay diversos tratamientos para hacer frente a las llamadas comúnmente verrugas genitales; entre las que están el AAS, ácido retinoico, exéresis quirúrgica, crioterapia, y entre las que se pueden destacar el imiquimod, sinecatequinas o terapia fotodinámica como últimas novedades.

Con respecto al cáncer de cérvix el tratamiento debe adaptarse a cada paciente, individualmente. En líneas generales se lleva a cabo a través de cirugía y radioterapia (con o sin quimioterapia).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Purriños-H, MJ. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain, 2018, disponible en :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Direct%2C+indirect+and+total+effectiveness+of+bivalent+HPV+vaccine+in+women+in+Galicia%2C+Spain>
2. Trigo-Daporta M. High-risk human papillomavirus in Galicia, Spain: prevalence and evaluation of the sample representativeness, 2014, disponible en :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=High-risk+human+papillomavirus+in+Galicia%2C+Spain%3A+prevalence+and+evaluation+of+the+sample+representativeness>
3. Santos-López G. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano, 2015, disponible en :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aspectos+generales+de+la+estructura%2C+la+clasificaci%C3%B3n+y+la+replicaci%C3%B3n+del+virus+del+papiloma+humano>
4. Álvarez-García F.J. Manual de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Madrid: AEP; jun/2018. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>
5. Diestro-Tejeda, M.D. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al VPH, 2008. Disponible en :
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0378-48352007000200002
6. Mateos-Lindemann M.L. Diagnóstico microbiológico de la infección por VPH, 2017. Disponible en :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diagn%C3%B3stico+microbiol%C3%B3gico+de+la+infecci%C3%B3n+por+virus+del+papiloma+humano>
7. Sociedad Española de Oncología Médica. Cifras del Cáncer en España, 2019. Disponible en :
<https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
8. Llongueras S.SJ. Monografías Sociedad Española de Epidemiología. Virus del Papiloma Humano y Cáncer, 2006. Disponible en :
<https://docplayer.es/588238-Virus-del-papiloma-humano-y-cancer.html>
9. Pérez S. Prevalence of HPV 16 and HPV 18 Lineages in Galicia, Spain, 2014. Disponible

en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=of+HPV+16+and+HPV+18+Lineages+in+Galicia%2C+Spain>

10. SEIMC Procedimientos de Microbiología, 2016 Disponible en: www.seimc.org

11. De Guglielmo Z. Métodos utilizados en la identificación del virus de papiloma humano, 2009.

12. World Health Organization (Mayo, 2019). Disponible en : <https://www.who.int/topics/vaccines/es/>

13. C-Muñoz Santos. The next generation of HPV vaccines: nonavalent vaccine V503 on the horizon, 2014. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14760584.2014.963561?journalCode=ierv20>

14. Instituto Nacional del Cáncer. EEUU. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/hoja-informativa-vacuna-vph>

15. Servizo Galego de Saúde. Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Vacinacion-VPH>

16. Centers for Disease Control and Prevention, 2019. Disponible en : https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv-vaccine.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccinesafety%2Fvaccines%2Fhpv%2FIndex.html

17. Guía técnica do proceso de detección precoz de cancro de cérvix. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade.

18. C-Muñoz Santos. Nuevos tratamientos en la infección del VPH. 2013. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001731013001506>